

Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią

Chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting

Andrzej Kawecki¹, Maciej Krzakowski²

¹Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur.

1. Jakość naukowych dowodów

I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C – Wskazania określone indywidualnie

Słowa kluczowe: nudności, wymioty, postępowanie antyemetogenne

Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2018; 4 (2): 59–67

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Oncol Clin Pract 2018; 14; DOI: 10.5603/OCP.2018.0010)

Wstęp

Nudności i wymioty (NiW) są niepożądanymi następstwami leczenia przeciwnowotworowego – szczególnie często występują podczas chemioterapii (CTH, *chemotherapy*) i radioterapii (RTH, *radiotherapy*). Zapobieganie i zmniejszanie nasilenia NiW jest istotne z powodu negatywnego wpływu na jakość życia chorych (m.in. obniżenie motywacji

do leczenia i – w skrajnych przypadkach – rezygnację z leczenia) oraz ryzyko występowania zaburzeń wodno-elektrolitowych, łaknienia i odżywienia oraz obniżenia stopnia sprawności.

Podstawą postępowania powinno być właściwe zapobieganie – to najbardziej wartościowa metoda pod względem zmniejszenia ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych następstw NiW.

Nudności i wymioty związane z chemioterapią

W zależności od zastosowanego schematu CTH oraz innych czynników zależnych od chorego i leczenia NiW występują u około 70–80% chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Klasyfikacja, która opiera się na czasie wystąpienia tych objawów w odniesieniu do zastosowania CTH [1, 2], wyróżnia NiW:

- wczesne (występują w ciągu pierwszych 24 godz., pojawiają się zwykle po kilku minutach do kilku godzin po zastosowaniu CTH i osiągają największe nasilenie po czasie 5–6 godz.);
- późne (występują po upływie 24 godz., osiągają największe nasilenie po 48–72 godz. zwykle po zastosowaniu CTH i utrzymują się przez 3–7 dni);
- wyprzedzające (występują przed kolejnym zastosowaniem CTH, dotyczą 20–60% chorych i częściej polegają na pojawieniu się nudności bez wymiotów).

Wystąpienie NiW typu wczesnego stanowi czynnik ryzyka pojawienia się późnych dolegliwości, ale u około 25% chorych NiW typu późnego mogą występować bez poprzedzających objawów wczesnych (tzw. NiW opóźnione). Niekiedy NiW typu późnego przybierają postać przetrwałą i utrzymują się nawet przez kilkanaście dni (tzw. NiW przedłużone) [1, 2].

Wyprzedzające NiW przede wszystkim wiążą się z czynnikami psychogennymi i dotyczą chorych, u których wcześniejsze postępowanie przeciwwymiotne było nieskuteczne. Główną rolę w tym przypadku odgrywa stymulacja ośrodków korowych, a klasyczne leki przeciwwymiotne (poza lekami przeciwlękowymi) są nieskuteczne. W wymienionej sytuacji można dodatkowo stosować leki o niespecyficznym mechanizmie aktywności skierowanym na receptor histaminowy H1.

Wszystkim typom NiW mogą towarzyszyć objawy ogólne (uczucie niepokoju, nadmierne pocenie, zwiększone wydzielanie śliny, zawroty głowy, brak apetytu lub jadłowstręt związany z obawą przed wystąpieniem dolegliwości, uczucie pełności w żołądku po niewielkich posiłkach) [1, 2].

Patogeneza i czynniki ryzyka

Mechanizm powstawania NiW jest złożony i specyficzny dla poszczególnych typów. Ogólnie NiW są następstwem aktywacji ośrodka wyzwalającego umiejscowionego w okolicy dna komory IV i pnia mózgu (*area postrema*). Pobudzenie strefy wyzwalającej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest wynikiem aktywacji bezpośredniej receptorów przez czynniki dostarczane z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego oraz pośredniej drogą nerwu błędnego przez pobudzenie receptorów w błonie śluzowej gardła i przewodu pokarmowego. Aktywacja ośrodka wyzwalającego może nastąpić również w trakcie pobudzania aparatu przedsionko-

wego (charakterystyczne dla pochodnych platyny) lub przez stymulację ośrodków korowych (działanie psychogenne, zaburzenia węchu i smaku). Przenoszenie sygnału reakcji wymiotnej, z wyjątkiem powodowanej stymulacją ośrodków korowych, dokonuje się za pośrednictwem licznych neuroprzekaźników (serotonina, dopamina, acetylocholina, histamina, neurokinina lub noradrenalina) [2]. Mechanizm indukowania NiW stanowi podstawę postępowania zapobiegawczego, które zakłada uzyskanie przerwania reakcji w następstwie hamowania aktywności receptorów poszczególnych neuroprzekaźników.

Do najważniejszych neuroprzekaźników i receptorów warunkujących NiW typu wczesnego zalicza się przede wszystkim serotoninę [5-hydroksytryptaminę (5-HT)] i receptor serotoninowy typu 3. (5-HT₃) oraz dopaminę i receptor dopaminowy typu 2. (D₂). Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków o działaniu antagonistycznym względem 5-HT₃ (blokowanie wiązania 5-HT z receptorem 5-HT₃) zwiększyło skuteczność przeciwdziałania wczesnym wymiotom i – w nieco mniejszym stopniu – nudnościom. Leki blokujące receptor D₂ są mniej skuteczne (szczególnie w przypadku CTH o wysokim i średnim ryzyku NiW) i dodatkowo związane z działaniami niepożądanymi [1–3].

Mechanizm powstawania NiW typu późnego jest odmienny, o czym świadczy ograniczona skuteczność antagonistów receptora 5-HT₃. Główną rolę w przekazywaniu sygnału stymulującego reakcję emetogenną odgrywa substancja P, która jest neuropeptydem łączącym się z receptorem neurokininowym typu 1. (NK-1) i za pośrednictwem neurokininy aktywującym ośrodek wyzwalający w OUN. Inhibitory receptora NK-1 okazały się skuteczne w zapobieganiu NiW typu późnego, a aktywność w zapobieganiu NiW typu wczesnego wskazuje na znaczenie substancji P i receptora NK-1 również w powstaniu wczesnych dolegliwości. Powstawanie NiW typu późnego zależy również – w mniejszym stopniu – od innych neuroprzekaźników (np. dopaminy i noradrenaliny) oraz dodatkowych mechanizmów pobudzających bezpośrednio OUN (np. przejściowy obrzęk mózgu po zastosowaniu pochodnych platyny) [1–4].

Nasilenie NiW określa się według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 1 i 2) [1]. Ustalenie przewidywanego nasilenia NiW w trakcie CTH ma kluczowe znaczenie w określeniu odpowiedniego postępowania.

Nasilenie NiW zależy przede wszystkim od ryzyka występowania dolegliwości (tzw. potencjał emetogeny) po zastosowaniu poszczególnych leków przeciwnowotworowych u chorych bez postępowania profilaktycznego [3–5] – wyróżnia się leki o wysokim (> 90%), średnim (30–90%), niskim (10–30%) lub minimalnym (< 10%) ryzyku NiW [II, A] (tab. 3). Wymienione kategorie ryzyka dotyczą przede wszystkim NiW typu wczesnego. Skojarzenie 2 lub więcej leków (np. antracyklin i leków alkilujących w schemacie AC) może skutkować synergistycznym nasileniem

Tabela 1. Intensywność nudności według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia [4]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu, bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzenia doustnego przyjmowania płynów i pokarmów stałych	Nieemożność jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Śmierć

Tabela 2. Intensywność wymiotów według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia [4]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod w ciągu 24 godzin	2–5 epizodów w ciągu 24 godzin	> 6 epizodów w ciągu 24 godzin	> 10 epizodów w ciągu 24 godzin	Śmierć

Tabela 3. Potencjał emetogenny leków przeciwnowotworowych [3, 4]

Stopień ryzyka	Częstość	Lek/dawka
Wysoki	> 90%	Chlormetyna, cisplatyna, cyklofosfamid ≥ 1500 mg/m ² , dakarbazyna, doksorubicyna ≥ 60 mg/m ² , epirubicyna > 90 mg/m ² , ifosfamid ≥ 10 g/m ² , karmustyna > 250 mg/m ² , prokarbazyna, streptozotocyna oraz wszystkie schematy złożone z antracykliny i cyklofosfamid (np. AC, FAC, TAC)
Średni	30–90%	Aldesleukina > 12 mln jm./m ² , alemtuzumab, altretamina, amifostyna > 300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, bosutynib, busulfan, cerytynib, cyklofosfamid < 1500 mg/m ² , cytarabina > 1000 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna < 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid < 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln jm./m ² , interleukina-2 > 12–15 mln jm./m ² , irynotekan, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, kryzotynib, lomustyna, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , mitotan, oksaliplatyna, temozolomid, trójtlenek arsenu, trabectedyna, trójfliurydyna-typiracyl, winorelbina (postać doustna)
Niski	10–30%	Afatynib, aflibercept, aksytynib, aldesleukina ≤ 12 mln jm./m ² , aldo-trastuzumab emtanzyny, amifostyna < 300 mg/m ² , atezolizumab, bortezomib, brentuksymab, cetuksymab, cytarabina ≤ 1000 mg/m ² , dabrafenib, dasatynib, docetaksel, doksorubicyna liposomalna, erybulina, etopozyd, ewerolimus, floksurydyna, fludarabina, fluorouracyl, gemcytabina, ibrutynib, iksabepilon, interferon alfa 5–10 mln jm./m ² , ipilimumab, irynotekan w postaci lizosomalnej, kabazytaksel, kapecytabina, karfilizomib, lapatynib, lenalidomid, metotreksat > 50 mg/m ² oraz < 250 mg/m ² , mitomycyna, mitoksantron, nilotynib, olaparyb, paklitaksel (postać konwencjonalna i liposomalna), pazopanib, pemetreksed, pentostatyna, regorafenib, sunitynib, tiotepa, topotekan, winflunina
Minimalny	< 10%	Alektynib, alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, chlorambucil (postać doustna), cytarabina < 100 mg/m ² , daratumumab, dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (postać doustna), interferon alfa < 5 mln jm./m ² , kabozantynib, kładrybina, melfalan (postać doustna), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat < 50 mg/m ² , nelarabina, nilotynib, niwolumab, ofatumumab, ozymertynib, palbocyklid, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, pomalidomid, ramucyrumab, rytuksymab, sorafenib, talidomid, temsyrolimus, tioguanina, trastuzumab, trametynib, wandetanib, wemurafenib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina (postać dożylna), wismodegib, worinostat

*Poziomy dowodów naukowych i rekomendacji – I, A

ryzyka wystąpienia NiW. W schematach wielolekowych spodziewane nasilenie NiW ustala się na poziomie leku charakteryzującego się najwyższym potencjałem emetogennym. Potencjał emetogenny poszczególnych leków nie ma znaczenia w przypadku wysokodawkowej CTH, która – niezależnie od zastosowanego schematu – jest leczeniem o wysokim potencjale emetogennym. Ze względu na odmienny mechanizm dolegliwości przedstawiona klasyfikacja nie ma również zastosowania w odniesieniu do NiW typu wyprzedzającego. Klasyfikacja ryzyka powstawania NiW

jest aktualizowana wraz z wprowadzaniem nowych leków przeciwnowotworowych.

Ryzyko wystąpienia oraz nasilenie NiW zależą nie tylko od potencjału emetogennego stosowanych leków, lecz także od cech pacjenta. Większa predyspozycja do występowania nasilonych NiW oraz mniejsza skuteczność postępowania zapobiegawczego dotyczą chorych w młodszy wieku i kobiet (zwłaszcza kobiet, u których wywiad wskazuje na występowanie intensywnych NiW w okresie ciąży) oraz osób z chorobą lokomocyjną i występowaniem tak zwanych

samoistnych nudności porannych. Mniejszą skłonność do występowania nasilonych NiW obserwuje się u chorych o silnej motywacji do leczenia i dobrej sprawności ogólnej oraz u osób, które w przeszłości spożywały nadmierne ilości alkoholu (powyżej 100 g etanolu dziennie). Istotną rolę w przewidywaniu nasilenia NiW odgrywa również tolerancja wcześniej stosowanej CTH; ryzyko jest wyższe w przypadkach występowania dolegliwości w przeszłości, natomiast dobra kontrola NiW podczas wcześniejszego leczenia wpływa na mniejsze nasilenie dolegliwości (w tym – niskie ryzyko NiW typu wyprzedzającego). Wszystkie wymienione czynniki powinny być podstawą określenia ryzyka wystąpienia NiW u poszczególnych chorych i wybrania odpowiedniego postępowania oraz modyfikowania leczenia przeciwwymiotnego podczas chemioterapii [6].

Leki o działaniu antyemetogennym

Podstawowe znaczenie mają leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ oraz inhibitory receptora NK-1 i kortykosteroidy (tab. 4).

Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃

Poszczególne leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ (setrony) różnią się strukturą chemiczną i parametrami farmakokinetycznymi, ale charakteryzują się podobną aktywnością i profilem toksyczności (wyjątek stanowi palonosetron, który ma większe powinowactwo do receptora i dłuższy czas półtrwania w porównaniu z ondansetronem i pozostałymi antagonistami 5-HT₃). Jednocześnie wykazano większą skuteczność antagonistów 5-HT₃ w porównaniu z innymi lekami (np. antagonistów D₂) w zapobieganiu NiW typu wczesnego występujących po CTH o wysokim lub średnim potencjale emetogennym [I, A], przy czym aktywność nie zależy od rodzaju leków cytotoksycznych lub drogi i sposobu zastosowania leku przeciwwymiotnego w postaci doustnej, dożylnej (tabletki, syrop, czopki) lub przezskórnej oraz schematu dawkowania (skuteczność pojedynczej dawki dobowej i wielokrotnych dawek podzielonych jest porównywalna) [7, 8]. Nie udowodniono przewagi antagonistów receptora 5-HT₃ nad innymi lekami w zapobieganiu NiW typu późnego z wyjątkiem palo-

Tabela 4. Leki przeciwwymiotne z grupy antagonistów 5-HT₃ i NK-1 oraz kortykosteroidy

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
Antagoniści 5-HT₃		
Dolasetron	100 mg p.o.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
Granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg i.v.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
	1–2 mg p.o.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
Ondansetron	8 mg lub 0,15 mg/kg i.v.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
	8–16 mg p.o.	Co 12 godzin – dzień 1.
Tropisetron	5 mg i.v.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
	5 mg p.o.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
Palonosetron	0,25 mg i.v.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
	0,5 mg p.o.	
	0,5 mg p.o. (preparat zawierający palonosetron i netupitant)	1 godzina przed CTH – dzień 1.
Antagoniści NK-1		
Aprepitant	125 mg p.o. w dniu 1.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
	80 mg p.o.	Dzień 2. i 3.
Netupitant	300 mg p.o. w skojarzeniu z palonosetronem 0,5 mg p.o. (preparat zawierający oba leki) – dzień 1.	1 godzina przed CTH – dzień 1.
Kortykosteroidy		
Deksametazon	8–12 mg i.v. lub p.o.	0,5–1 godziny przed CTH – dzień 1.
	8–16 mg p.o.*	Dni 2.–4.
Metylprednizolon	40–125 mg i.v.	1 godzina przed CTH

*U chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów NK-1 zaleca się stosowanie deksametazonu w dawce 8–12 mg w 1. dniu oraz 8 mg w dniach 2.–4. p.o. – doustnie; i.v. – dożylnie; CTH – chemioterapia

nosetronu, który z uwagi na przedłużone oddziaływanie na receptor 5-HT₃ zapobiega NiW typu wczesnego, a ponadto zmniejsza częstość dolegliwości typu późnego [I, A], co wykazano w kilku badaniach klinicznych i metaanalizie [9]. Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ nie wykazują aktywności w przypadku NiW typu wyprzedzającego oraz dolegliwości powodowanych innymi przyczynami niż leczenie przeciwnowotworowe (wyjątek stanowi stosowanie setronów w przypadku pooperacyjnych NiW zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi). Leki z grupy setronów stosunkowo rzadko powodują działania niepożądane; do najczęstszych należą: ból głowy, przejściowe i niewielkie podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zaparcie.

Zaparcie po lekach z grupy antagonistów 5-HT₃ może istotnie wpływać na jakość życia i w przypadku jego wystąpienia należy ocenić zapotrzebowanie na setron oraz rozważyć zmniejszenie dawki leku z dołączeniem leku o innym mechanizmie działania (np. antagonisty D₂ i deksametazonu). W związku z patomechanizmem zaparcia stwierdzonego po stosowaniu setronów (mechanizm porażenny) nie zawsze skuteczne są leki stosowane w przypadku dolegliwości o typowej przyczynie (np. laktuloza); uwzględniając addytywny mechanizm działania zapierającego z opioidami, można rozważyć modyfikację leczenia przeciwbólowego na takie, które nie będzie powodowało zaparć [4].

Po zastosowaniu ondansetronu oraz granisetronu i dolasetronu mogą występować zaburzenia w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) pod postacią wydłużenia odstępów PR i QT – wymienione zaburzenia zwykle nie powodują objawów, ale niekiedy mogą być przyczyną poważnych arytmii serca (chorzy ze współwystępowaniem nieprawidłowości rytmu i innych chorób serca oraz hipokaliemii lub hipomagnezmemii), co uzasadnia monitorowanie stanu serca u osób z wymienionymi czynnikami ryzyka podczas stosowania setronów [4, 5]. Wspomnianych zaburzeń nie obserwowano podczas stosowania palonosetronu.

Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1

Mechanizm działania uzasadnia skuteczność antagonistów receptora NK-1 w przypadku NiW typu wczesnego oraz późnego, które są związane z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym [4, 5]. Potwierdzenie stanowią wyniki wielu badań z losowym dobozem, które zostały podsumowane w przeglądzie systematycznym [I, A] [10]. Spośród leków z omawianej grupy w Polsce refundowane są aprepitant i netupitant (lek dostępny w postaci preparatu połączonego z palonosetronem).

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność antagonistów NK-1 jest większa w przypadku kojarzenia z inhibitorami 5-HT₃ i kortykosteroidami w 1. dobie [I, A] [2, 4, 5, 10, 11]. Aprepitant powinien być stosowany przez 3 kolejne (w 2. i 3. dniu z deksametazonem bez

antagonisty 5-HT₃), natomiast netupitant w postaci preparatu z palonosetronem należy stosować jedynie w 1. dobie (w kolejnych dniach jedynie deksametazon). Oba leki są inhibitorami enzymów CYP3A4, co powoduje konieczność zmniejszenia dawki deksametazonu (1. dzień – 8–12 mg, 2.–4. dzień – 8 mg). Zaleca się – z podobnych powodów – ostrożność podczas stosowania innych leków (np. warfaryny). Wybranie jednego z leków o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 powinno być uzależnione od wygody stosowania i kosztu oraz wyższości netupitantu nad aprepitantem pod względem lepszej kontroli NiW, co wynika z porównania obu leków.

Kortykosteroidy

Mechanizm przeciwwymiotnego działania kortykosteroidów nie jest dokładnie poznany – pewną rolę odgrywa przeciwobrzękowe działanie w OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność [8, 10]. Kortykosteroidy wykazują również aktywność w przypadku NiW typu późnego. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się deksametazon (rzadziej – metyloprednizolon). Typowe działania niepożądane kortykosteroidów mają ograniczone znaczenie w profilaktyce NiW ze względu na krótki okres stosowania.

Leki uzupełniające

Znaczenie uzupełniające (ze względu na niższą aktywność) mają leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D₂, pochodne fenotiazyny, pochodne butyrofenonu, leki przeciwhistaminowe i tienobenzodiazepiny (tab. 5) [4, 5].

Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D₂

W praktyce klinicznej wykorzystuje się metoklopramid. Główny mechanizm działania metoklopramidu polega na hamowaniu aktywności receptora D₂, ale lek wykazuje również pewne – znacznie niższe niż w przypadku setronów – powinowactwo do receptora 5-HT₃. Skuteczność metoklopramidu w zapobieganiu NiW typu wczesnego w trakcie CTH o wysokim i średnim potencjale emetogennym jest znacznie niższa w porównaniu z inhibitorami 5-HT₃. W przypadku NiW typu późnego oraz dolegliwości po CTH o niskim potencjale emetogennym metoklopramid i setrony wykazują podobną skuteczność. Podczas stosowania metoklopramidu mogą występować odwracalne objawy niepożądane (reakcje dystoniczne, drżenia mięśniowe i senność), które są szczególnie częste u osób w młodym wieku. W odróżnieniu od setronów metoklopramid nie powoduje zaparcia (przeciwnie – wskutek działania prokinetycznego na przewód pokarmowy niekiedy wywołuje biegunkę). Należy pamiętać o przeciwwskazaniu do stosowania metoklopramidu u chorych z ryzykiem „podniedrożności”.

Tabela 5. Leki przeciwwymiotne – uzupełniające

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Sposób podawania
Metoklopramid	1–2 mg/kg <i>i.v.</i>	Przed CTH i po 2 godzinach
Prochlorperazyna	10–30 mg <i>i.v.</i> 10–20 mg <i>p.o.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH Co 6–8 godzin w czasie CTH
Chlorpromazyna	12,5–50 mg <i>i.v.</i> 10–25 mg <i>p.o.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH Co 6–8 godzin w czasie CTH
Klonazepam	0,5–2 mg <i>i.v.</i> 0,5–1 mg <i>p.o.</i>	Co 4–6 godzin w czasie CTH Wieczorem i rano przed CTH – NiW przepowiadające
Droperidol	1 mg <i>i.v.</i>	15 minut przed CTH i następnie w razie potrzeby co 6 godzin
Olanzapina	5–10 mg <i>p.o.</i>	1 × dziennie w dniu CTH i przez 3 dni po jej zakończeniu (zapobieganie) 1 × dziennie przez 3 dni (leczenie)
Tietylperazyna	6,5 mg <i>p.o.</i> lub <i>p.r.</i> 6,5 mg <i>i.v.</i>	Co 4–6 godzin w czasie CTH i po jej zakończeniu Co 8–24 godzin – ciężkie NiW

p.o. – doustnie; *i.v.* – dożylnie; *p.r.* – doodbytniczo; CTH – chemioterapia; NiW – nudności i wymioty

Pochodne fenotiazyny

Leki z grupy pochodnych fenotiazyny są obecnie stosowane w ograniczonym zakresie z powodu niewielkiej aktywności przeciwwymiotnej.

Pochodne butyrofenonu

Działanie przeciwwymiotne butyrofenonu polega na hamowaniu aktywności receptora D2, przy czym aktywność we wspomnianym zakresie jest niższa od metoklopramidu.

Leki przeciwhistaminowe

W niewielkim stopniu działają samodzielnie, ale znajdują zastosowanie w premedykacji przy NiW wyprzedzających. Jednocześnie są dodatkowo wskazane przy premedykacji w przypadku leczenia mogącego się wiązać z reakcjami uczuleniowymi (taksoidy, oksaliplatyna).

Tienobenzodiazepiny

Olanzapina (lek przeciwpsychotyczny) w badaniach III fazy wykazała skuteczność w zapobieganiu NiW po CTH o wysokim potencjale emetogennym oraz jest wartościowym lekiem w przypadku NiW pojawiających się pomimo optymalnej profilaktyki, co wynika z antagonistycznego działania leku wobec 5-HT₃ i D₂ oraz innych receptorów uczestniczących w powstawaniu NiW (np. histaminowy lub muskarynowy) [12]. Lek powinien być stosowany w skojarzeniu z setronem i deksametazonem [4, 12]. Olanzapina może powodować zaburzenia snu oraz uczucie zmęczenia (zaleca się ostrożność w wypadku osób starszych) oraz sprzyja występowaniu wydłużenia odstępu QT w EKG. Leku nie należy stosować łącznie z metoklopramidem (ryzyko reakcji pozapiramidowych).

Obiektywna skuteczność pozostałych leków z grupy benzodiazepin w zapobieganiu NiW jest niewielka. Waż-

niejsze jest działanie uspokajające benzodiazepin, które można wykorzystać w profilaktyce NiW wyprzedzających i przedłużonych oraz występujących w związku z CTH o niskim potencjale emetogennym.

Postępowanie zapobiegawcze

Ogólne zasady postępowania

Ogólnie akceptowane są podstawowe zasady postępowania, które uwzględniają konieczność:

- oceny potencjału emetogennego planowanego schematu CTH (zasadę stanowi określenie stopnia ryzyka wyznaczonego przez lek o najwyższym potencjale emetogennym z uwzględnieniem supraaddytywnego działania w przypadku kojarzenia niektórych leków cytotoksycznych);
- ustalenia indywidualnej charakterystyki chorego w aspekcie ryzyka wystąpienia NiW;
- doboru leków przeciwwymiotnych na podstawie oceny potencjału emetogennego schematu CTH i indywidualnej charakterystyki chorego oraz działań niepożądanych leków przeciwwymiotnych (w przypadku schematów CTH kilkudniowej ocena ryzyka NiW w każdej dobie leczenia i odpowiedni dobór leków przeciwwymiotnych);
- stosowania skojarzonego leczenia przeciwwymiotnego z uwzględnieniem najniższych skutecznych dawek leków;
- preferowania leków podawanych drogą doustną;
- odstępowania od zastosowania lub zmniejszania dawki kortykosteroidów w przypadku ich jednoczesnego stosowania w schemacie CTH lub wykorzystania antagonisty receptora NK-1 w postępowaniu przeciwwymiotnym;
- oceny skuteczności leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu CTH z uwzględnieniem w diagnostyce

Tabela 6. Profilaktyczne postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego chemioterapii (CTH)

Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie
Wysokie	Antagonista 5-HT ₃ w dniu 1. + deksametazon 12 mg w dniu 1. oraz 8 mg w dniach 2.–4. + antagonista NK-1 — netupitant w dniu 1. (lek w preparacie łączonym z palonosetronem)* lub aprepitant w dniach 1.–3. Ostatnie zalecenia ASCO [5] wskazują na możliwość uzyskania większych korzyści w przypadku stosowania schematu 4-lekowego (antagonista 5-HT ₃ , deksametazon, antagonista NK-1 i olanzapina)
Średnie	Antagonista 5-HT ₃ w dniu 1. + deksametazon 8 mg w dniach 1.–3.
Niskie	Deksametazon 4–8 mg dzień 1.
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

*W przypadku netupitantu nie jest konieczne zastosowanie antagonisty 5-HT₃ (netupitant w preparacie z palonosetronem)

różnicowej możliwości innej przyczyny NiW (np. niedrożność przewodu pokarmowego, uszkodzenie wątroby, przerzuty w OUN lub wątrobie, obrzęk mózgu, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór, hiperkalcemia lub inne zaburzenia elektrolitowe, mocznica, stosowanie opioidów lub innych leków);

- stosowania leczenia ratunkowego w przypadku rzeczywistej nieskuteczności leczenia zapobiegawczego pierwszej linii.

Bardzo ważne jest przestrzeganie zasad efektywności kosztowej leczenia, w tym odstępowanie od nieskutecznej eskalacji dawki inhibitorów 5-HT₃ i NK-1 oraz niepotrzebnego wydłużenia czasu stosowania wymienionych leków (przede wszystkim nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów receptora 5-HT₃ w 2. i kolejnych dobach po CTH). Należy pamiętać, że leki z grupy antagonistów receptorów 5-HT₃ i NK-1 są nieskuteczne w przypadku NiW powodowanych innymi przyczynami niż leczenie przeciwnowotworowe (wyjątek stanowią setrony w NiW pooperacyjnych).

Schemat zasad postępowania zapobiegawczego zależnie od potencjału emetogennego CTH przedstawiono w tabeli 6.

Szczegółowe zasady postępowania

W przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym zaleca się skojarzone stosowanie antagonisty 5-HT₃, anty-NK1 i kortykosteroidu [4, 5], a postępowanie zapobiegawcze powinno wystąpić w każdej sytuacji klinicznej. Zasadność podawania antagonistów NK1 jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku CTH z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m² oraz schematów CTH z użyciem antracyklin i cyklofosfamid [1, A].

Zastosowanie antagonisty NK1 w skojarzeniu z lekiem anty-5HT₃ i deksametazonem można rozważać u chorych

otrzymujących CTH z udziałem karboplatyny w dawce powyżej 4 AUC [1, B]. W badaniach z losowym doбором chorych wykazano wyższość skojarzenia leków anty-NK1 i anty-5HT₃ pod względem częstości całkowitych odpowiedzi (nieobecność NiW), aczkolwiek różnice nie zawsze osiągały znaczącość [4].

Wyniki badań z randomizacją nie uzasadniają łącznego stosowania antagonistów 5HT₃ i NK1 oraz deksametazonu u chorych otrzymujących oksaliplatynę w schemacie CTH [4, 5].

U chorych otrzymujących CTH o wysokim potencjale emetogenym najczęściej występują równie intensywne NiW typu wczesnego i późnego. Pełną kontrolę dolegliwości łatwiej można osiągnąć w przypadku NiW typu wczesnego. Dobra kontrola dolegliwości typu wczesnego jest istotna, ponieważ warunkuje brak dolegliwości typu późnego u około 75% chorych. Skuteczność zapobiegania NiW typu późnego jest mniejsza. Należy pamiętać, że eskalacja dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leków przeciwwymiotnych ponad wartości zalecane nie zwiększają skuteczności. Powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT₃ w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku frakcjonowania leku o wysokim potencjale emetogenym (leki przeciwwymiotne powinny być stosowane odpowiednio do potencjału emetogennego każdego dnia CTH oraz — o ile to konieczne — przez 2 dni po jej zakończeniu) [4, 5].

Postępowanie w przypadku CTH o średnim potencjale emetogenym jest zróżnicowane. Profilaktyka NiW jest obligatoryjna u wszystkich chorych od początku CTH [1, A]. Większość schematów leczenia charakteryzuje się względnie wysokim ryzykiem NiW typu wczesnego, natomiast prawdopodobieństwo dolegliwości późnych jest wyraźnie mniejsze. Z tego powodu w ramach profilaktyki zaleca się stosowanie antagonisty receptora 5-HT₃ (wyłącznie w dniu zastosowania CTH, przy czym w wytycznych wielu

towarzystw preferuje się palonosetron) i kortykosteroidu oraz dodatkowo benzodiazepiny lub chlorpernazyny [I, A]. Wyjątek stanowią schematy z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem (wysokie ryzyko wystąpienia NiW wczesnych i późnych — leczenie przeciwwymiotne jest w tym przypadku identyczne ze stosowanym w CTH o wysokim potencjale emetogennym) [4, 5].

W przypadku CTH o niskim potencjale emetogennym celowe jest stosowanie profilaktyki NiW od początku leczenia, przy czym wystarczające postępowanie to podawanie kortykosteroidu w dniu stosowania CTH. Podanie bardziej aktywnych leków lub wydłużenie czasu postępowania zapobiegawczego jest wskazane jedynie w przypadku niepowodzenia standardowego postępowania [I, A] [4, 5].

Chemioterapia o minimalnym potencjale emetogennym nie wymaga wyjściowo stosowania żadnych leków zapobiegających NiW.

Całkowicie odmienne zasady dotyczą postępowania w przypadku wystąpienia NiW wyprzedzających. Podłoże psychogenne oraz odmienny patomechanizm sprawiają, że klasyczne leki przeciwwymiotne są w tym przypadku bezużyteczne. Leki uspokajające lub psychoterapia mogą łagodzić dolegliwości, aczkolwiek najskuteczniejszym działaniem profilaktycznym jest osiągnięcie kontroli NiW typu wczesnego i późnego.

Istotną częścią postępowania jest leczenie wspomagające. W przypadku występowania nasilonych NiW należy zapewnić właściwe nawodnienie chorego i wyrównanie ubytków elektrolitowych. Pozytywne efekty może dać stosowanie leków blokujących receptor H2 (np. ranitydyna) w celu łagodzenia skutków zarzucania treści żółciowej do żołądka w trakcie wymiotów.

Postępowanie ratunkowe

Podstawową zasadą postępowania ratunkowego (przy niepowodzeniu postępowania zapobiegającego) jest stosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania [II, C]. U chorych poddawanych CTH o niskim potencjale emetogennym zalecane są głównie inhibitory receptora 5-HT₃, a przy leczeniu o średnim potencjale emetogennym wskazane jest rozważenie zastosowania antagonisty NK1 (o ile nie był stosowany wyjściowo). Można też rozważyć podawanie chlorpernazyny, benzodiazepin czy metoklopramidu. Szczególnie trudną sytuacją kliniczną jest brak kontroli NiW w trakcie CTH o wysokim potencjale emetogennym, gdy najbardziej aktywne leki zapobiegające zostały w praktyce wykorzystane wyjściowo. Eskalacja dawek inhibitorów receptora 5-HT₃ i NK1 oraz wydłużenie czasu podawania leków nie poprawiają kontroli NiW. Nie ma określonego standardu postępowania — można rozważać zastosowanie setronu o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetron), dołączenie leków

Tabela 7. Potencjał emetogenny radioterapii (RTH) w zależności od obszaru napromienianego [13]

Stopień ryzyka	Obszar napromieniany
Wysoki	TBI
Średni	HBI
	RTH nadbrzusza oraz miednicy
	RTH polem płaszczyznowym dolnym
	RTH ośrodkowego układu nerwowego
Niski	RTH klatki piersiowej
	Radiochirurgia ośrodkowego układu nerwowego
Minimalny	Pozostałe rodzaje RTH

TBI (total-body irradiation) — radioterapia całego ciała; HBI (hemi-body irradiation) — radioterapia połowy ciała

uzupełniających lub wykorzystanie możliwości frakcjonowania CTH (głównie cisplatyna). Jeżeli CTH jest prowadzona z założeniem paliatywnym, a NiW nie są kontrolowane i istotnie obniżają jakość życia, to rozwiązaniem może być zastosowanie schematu CTH o mniejszym potencjale emetogennym [4, 5].

Nudności i wymioty związane z radioterapią

Patogeneza i czynniki ryzyka

Mechanizm powstawania NiW w czasie napromieniania nie jest do końca poznany. W trakcie napromieniania jamy brzusznej dominującą rolę odgrywają prawdopodobnie stymulacja receptorów zlokalizowanych w błonie śluzowej i przenoszenie sygnału do ośrodka wyzwalającego w OUN za pośrednictwem neuroprzekaźników (głównie serotoniny i dopaminy). Z kolei RTH obejmująca obszar mózgu może skutkować bezpośrednim oddziaływaniem na receptory ośrodka wyzwalającego [13]. Potencjał emetogenny RTH — zależny od strategii i obszaru napromienianego — przedstawiono w tabeli 7 [II, A].

Postępowanie

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych — antagonistów receptora 5-HT₃ i kortykosteroidów — jest wskazane jedynie w przypadku RTH o wysokim potencjale emetogennym (w praktyce — TBI). U chorych poddawanych TBI zalecane jest jednorazowe zastosowanie leku z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ w typowej dawce przed RTH i przynajmniej raz w ciągu doby po RTH z deksametazonem lub bez. W pozostałych przypadkach leczenie zapobiegawcze oparte na stosowaniu kortykosteroidów, metoklopramidu, leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin oraz, w razie niepowodzenia, również inhibitorów receptora 5-HT₃ powinno być podejmowane jedynie u chorych, u których występują dolegliwości [II, A] [4, 5, 13].

Piśmiennictwo

- Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008; 5(1): 32–43, doi: 10.1038/ncponc1021, indexed in Pubmed: 18097455.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh P, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4189–4198.
- Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—state of the art. *Support Care Cancer*. 2011; 19 Suppl 1: S43–S47, doi: 10.1007/s00520-010-1003-x, indexed in Pubmed: 20972805.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v119–v133, doi: 10.1093/annonc/mdw270, indexed in Pubmed: 27664248.
- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016; 34(4): 381–386, doi: 10.1200/JCO.2015.64.3635, indexed in Pubmed: 26527784.
- Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1260–1267, doi: 10.1093/annonc/mdx100, indexed in Pubmed: 28398530.
- Jordan K, Hinkle A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007; 15(9): 1023–1033, doi: 10.1007/s00520-006-0186-7, indexed in Pubmed: 17205281.
- Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1): CD006272, doi: 10.1002/14651858.CD006272.pub2, indexed in Pubmed: 20091591.
- Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011; 19(6): 823–832, doi: 10.1007/s00520-010-0908-8, indexed in Pubmed: 20495832.
- dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(17): 1280–1292, doi: 10.1093/jnci/djs335, indexed in Pubmed: 22911671.
- Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol*. 2015; 26(6): 1081–1090, doi: 10.1093/annonc/mdv138, indexed in Pubmed: 25755107.
- Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016; 375(2): 134–142, doi: 10.1056/NEJMoa1515725, indexed in Pubmed: 27410922.
- Feyer P, Maranzano E, Molassiotis A et al. MASCC/ESMO. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer*. 2005; 13(2): 122–128, doi: 10.1007/s00520-004-0705-3, indexed in Pubmed: 15592688.